

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT PMN PEWARNAAN GRAM
TERHADAP DERAJAT ULKUS DIABETES DAN DERAJAT SEPSIS
Studi Observasional Analitik pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Aqila Aurora Ali

30101900028

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI
KORELASI JUMLAH LEUKOSIT PMN PEWARNAAN GRAM TERHADAP
DERAJAT ULKUS DIABETES DAN DERAJAT SEPSIS
Studi Observasional Analitik Pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam
Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Aqila Aurora Ali
30101900028

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal .31. Januari 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

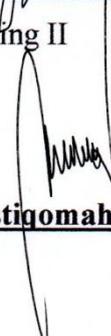
Pembimbing I

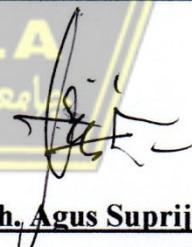
Anggota Tim Penguji


dr. Rahayu, Sp. MK., M. Biomed.


dr. R. Vito Mahendra, Sp.B., M.Si. Med.

Pembimbing II


Dr. dr. Istiqomah, Sp.FM., SH., M.H.


dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes.

Semarang, 11 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Aqila Aurora Ali

NIM : 30101900028

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT PMN PEWARNAAN GRAM
TERHADAP DERAJAT ULKUS DIABETES DAN DERAJAT SEPSIS
Studi Observasional Analitik pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi yang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Semarang, 14 Februari 2023



Aqila Aurora Ali

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala anugerah dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“KORELASI JUMLAH LEUKOSIT PMN PEWARNAAN GRAM TERHADAP DERAJAT ULKUS DIABETES DAN DERAJAT SEPSIS (Studi Observasional Analitik pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Rahayu, Sp.MK., M.Biomed dan Dr. dr. Istiqomah, Sp.FM., S.H., M.H. selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta memberikan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra, M.Si.Med., Sp.B-KBD. dan dr. Moch. Agus Suprijono, M.Kes. selaku dosen penguji, yang telah memberikan arahan, kritik, serta saran untuk perbaikan dan penyelesaian skripsi ini.

4. Kedua orang tua tercinta Bapak Dr. Ali Sunhaji, S.H., M.H dan Ibu S.L. Widiastuti, S.H., M.H. yang telah mencurahkan cinta dan kasih sayang serta doa yang tiada hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, serta keluarga besar Eyang Ibu Hj. Suharni dan Adik Aqsal Pashareza Ali yang telah mendo'akan dan memberikan semangat kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna dan tidak lepas dari kekurangan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis, karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Besar harapan saya agar penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 31 Januari 2023

Aqila Aurora Ali

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	ii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Ulkus Diabetes.....	6
2.1.1 Gambaran Umum.....	6
2.1.2 Patogenesis	6
2.1.3 Klasifikasi.....	8
2.1.4 Faktor Resiko.....	10
2.2 Sepsis.....	11
2.2.1 Definisi	11
2.2.2 Diagnosis	11

2.2.3	Klasifikasi	13
2.3	Leukosit	14
2.3.1	Definisi.....	14
2.3.2	Jenis Leukosit.....	14
2.3.3	Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit	16
2.4	Pemeriksaan Pewarnaan Gram	17
2.3.1	Definisi.....	17
2.3.2	Pemeriksaan Pewarnaan Gram pada Ulkus diabetes	17
2.3.3	Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram.....	18
2.5	Hubungan Leukosit PMN Pewarnaan Gram dengan Derajat Ulkus Diabetes dan Derajat Sepsis.....	19
2.6	Kerangka Teori.....	21
2.7	Kerangka Konsep	22
2.8	Hipotesis	22
BAB III	METODE PENELITIAN	23
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	23
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	23
3.2.1	Variabel Penelitian	23
3.2.2	Definisi Operasional.....	23
3.3	Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1	Populasi Penelitian	25
3.3.2	Sampel Penelitian	25
3.3.3	Besar Sampel	26
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian	27
3.4.1	Instrumen Penelitian.....	27
3.4.2	Bahan Penelitian.....	27
3.5	Cara Penelitian.....	27
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
3.6.1	Tempat.....	28
3.6.2	Waktu	28

3.7 Alur Penelitian.....	29
3.8 Analisis Hasil.....	29
BAB IV HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.1.1 Karakteristik Sampel.....	30
4.1.2 Gambaran Uji Normalitas	32
4.1.3 Korelasi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram terhadap Derajat Ulkus Diabetes.....	32
4.1.4 Korelasi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram terhadap Derajat Sepsis	33
4.2 Pembahasan.....	35
BAB V PENUTUP	40
5.1 Kesimpulan.....	40
5.2 Saran.....	41
LAMPIRAN.....	42
DAFTAR PUSTAKA	52



DAFTAR SINGKATAN

- DM : Diabetes Melitus
- IDSA : *Infectious Disease Society of America*
- NPV : *Negative predictive value*
- PAD : *Peripheral Arterial Disease*
- PEDIS : *Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation*
- PMN : Polimorfonuklear
- SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

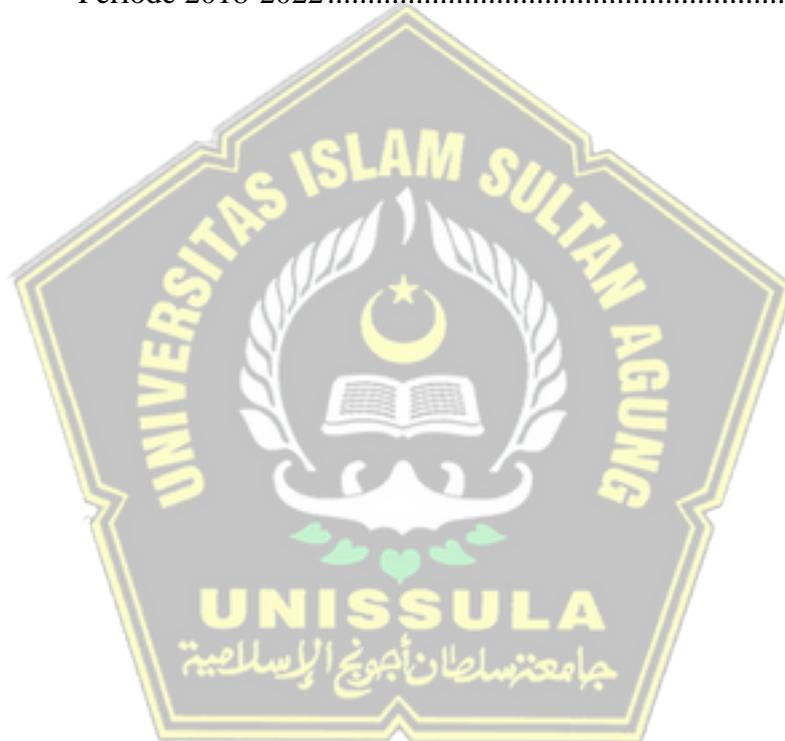


DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasikasi berdasarkan derajat keparahan <i>Infectious Diseases Society of America</i> (IDSA).....	9
Tabel 2.2	Skor SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>).....	12
Tabel 2.3	Skor quick SOFA (qSOFA)	13
Tabel 2.4	Derajat Sepsis.....	13
Tabel 2.5	Sistem penilaian Q (Q-value) untuk usapan/swab luka	18
Tabel 4.1	Karakteristik Pasien	31
Tabel 4.2	Uji normalitas <i>Shapiro-wilk</i>	32
Tabel 4.3	Distribusi frekuensi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes.....	32
Tabel 4.4	Uji korelasi <i>Spearman</i> jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes	33
Tabel 4.5	Distribusi frekuensi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat sepsis.....	34
Tabel 4.6	Uji korelasi <i>Spearman</i> jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat sepsis.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori	21
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3.1 Alur Penelitian	29
Gambar 4.1 Distribusi Jumlah dan Jenis Bakteri pada pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2022.....	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Penelitian.....	42
Lampiran 2.	Karakteristik Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang	45
Lampiran 3.	Distribusi Jumlah dan Jenis Bakteri pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2022.....	46
Lampiran 4.	Hasil Uji Normalitas Leukosit PMN Pewarnaan Gram, Derajat Ulkus Diabetes, dan Derajat Sepsis	46
Lampiran 5.	Hasil Uji Statistik Data Leukosit PMN Pewarnaan Gram terhadap Derajat Ulkus Diabetes	46
Lampiran 6.	Hasil Uji Statistik Data Leukosit PMN Pewarnaan Gram terhadap Derajat Sepsis	46
Lampiran 7.	<i>Ethical Clearance</i>	46
Lampiran 8.	Surat Izin Penelitian	46
Lampiran 9.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	46
Lampiran 10.	Lembar Undangan Ujian Hasil.....	50

INTISARI

Ulkus diabetes merupakan komplikasi dari diabetes melitus berupa luka kronik biasanya terjadi pada daerah di bawah pergelangan kaki dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup pasien. Pemeriksaan leukosit polimorfonuklear (PMN) dengan pewarnaan Gram dapat menjadi salah satu parameter penting untuk skrining awal adanya infeksi lokal pada pasien ulkus diabetes dan sebagai pedoman klinisi untuk mencegah penyebaran infeksi lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* ini menggunakan data sekunder jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram, derajat ulkus diabetes, dan derajat sepsis yang tercantum di dalam rekam medis. Penelitian ini terdiri dari 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Derajat ulkus diabetes diklasifikasikan berdasarkan kriteria Wagner. Derajat sepsis diklasifikasikan berdasarkan kriteria qSOFA. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis secara deskriptif dan uji korelasi *Spearman*.

Hasil korelasi dengan uji *Spearman* didapatkan hubungan positif antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes ($p = 0,003$; $r = 0,456$), dan hubungan positif antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat sepsis ($p = 0,028$; $r = 0,347$).

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ada korelasi antara leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis.

Kata Kunci : leukosit PMN pewarnaan Gram, ulkus diabetes, klasifikasi Wagner, derajat sepsis.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus diabetes merupakan komplikasi dari diabetes melitus berupa luka kronik biasanya terjadi pada daerah di bawah pergelangan kaki dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup pasien (PERKENI, 2020). Ulkus diabetes dapat dengan mudah berkembang menjadi infeksi karena kuman atau bakteri masuk ke dalam luka penderita diabetes melitus. Penanganan tidak segera dapat menyebabkan infeksi berkembang cepat yang dimulai dari superfisial hingga menyebar ke jaringan yang lebih dalam, termasuk fascia, otot, sendi, tulang, bahkan dapat menyebar ke sistemik sehingga beresiko terjadinya sepsis (Bergman & Shah, 2016). Pemeriksaan leukosit polimorfonuklear (PMN) dengan pewarnaan Gram dapat menjadi salah satu parameter penting untuk skrining awal adanya infeksi lokal pada pasien ulkus diabetes dan sebagai pedoman klinisi untuk mencegah penyebaran infeksi lebih lanjut (Dendy *et al.*, 2020). Pemeriksaan ini jauh lebih cepat dan murah dibandingkan dengan kultur, untuk memvisualisasikan kemungkinan patogen penyebab infeksi sehingga membantu pemilihan terapi empiris segera setelah satu jam diagnosis sepsis ditegakkan (Jakosz, 2019). Berbagai penelitian yang membahas mengenai ulkus diabetes telah banyak dilakukan, namun belum ada penelitian mengenai parameter klinis untuk mendeteksi derajat ulkus diabetes dan resiko terjadinya sepsis khususnya di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa Indonesia menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yaitu sebesar 10,7 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,2 juta penderita DM pada tahun 2040 (Kemenkes RI, 2020). Terus meningkatnya jumlah penderita diabetes melitus akan diikuti dengan peningkatan kejadian komplikasi diabetes melitus. Ulkus diabetes menjadi alasan utama pasien diabetes melitus menjalani perawatan di rumah sakit, menyebabkan amputasi, penurunan kualitas hidup, dan kematian. Prevalensi pasien ulkus diabetes di Indonesia sebesar 15% dari keseluruhan penderita DM, dengan kejadian amputasi 30%, angka kematian 32% dan penyebab utama perawatan di rumah sakit sebesar 80% (Oktorina, 2019). Penderita diabetes melitus ≥ 5 tahun memiliki kemungkinan hampir dua kali untuk menderita ulkus diabetes dibandingkan dengan penderita diabetes melitus < 5 tahun (Marissa & Ramadhan, 2017).

Secara klinis jumlah leukosit digunakan sebagai indikator morfologi sederhana untuk menilai adanya infeksi, trauma, peradangan, penyakit, dan prognosis yang buruk pada pasien (Chmielewski & Strzelec, 2018). Masalah kesehatan dan penyakit kronis seperti DM menyebabkan peningkatan inflamasi sistemik dan peningkatan jumlah leukosit (Chmielewski & Strzelec, 2018). Menurut Gibbons (2016) menyebutkan bahwa adanya proses inflamasi pada pasien DM tentu juga akan berpengaruh terhadap derajat keparahan ulkus diabetes dan hal yang patut diwaspadai adalah kemungkinan terjadinya sepsis. Beberapa bukti menunjukkan bahwa pasien diabetes memiliki

peningkatan risiko sepsis 2 hingga 6 kali lebih tinggi dibandingkan non penderita diabetes (Gunawan et al., 2019). Klasifikasi Wagner adalah sistem klasifikasi yang paling banyak digunakan untuk menilai derajat ulkus diabetes (Mehraj, 2018). Berdasarkan penelitian Costantini (2021) pada pasien dengan ulkus diabetes derajat 2 dan 4 Wagner, jumlah sel darah putih meningkat secara signifikan dan diidentifikasi sebagai predictor utama amputasi ekstremitas bawah. Analisis leukosit di lokasi ulkus juga penting dilakukan pada pasien ulkus diabetes. Berdasarkan system penilaian Q-value Sel PMN yang ditemukan yaitu <10 , $10-24$, ≥ 25 leukosit dan/atau adanya bakteri pada pewarnaan Gram merupakan prediksi adanya infeksi (Indonesian Association of Clinical Pathologists, 2010). Penelitian yang dilakukan Chimento (1996) menyebutkan pentingnya jumlah PMN hadir yang dianalisis menggunakan uji Chi-squared, di mana tidak ada PMN yang terlihat dikaitkan dengan ketidakhadiran infeksi ($p < 0,046$). Penelitian yang dilakukan Baran (2017) pada pasien ulkus diabetes mengungkapkan bahwa pada pewarnaan Gram dijumpai banyak leukosit polimorfonuklear dan basil gram negative (Baran *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan Selvakumar (2021) menunjukkan bahwa infeksi yang ditemukan pada sampel derajat ulkus 2 dan 3 sebagian besar disebabkan oleh bakteri Gram-negatif (64%) sedangkan bakteri Gram-positif (36%) (Thanganadar, 2021). Didukung penelitian Baras (2022), menunjukkan bahwa derajat ulkus diabetes yang meningkat memiliki fungsi fagosit sel PMN yang menurun namun dalam penelitian ini tidak dijelaskan mengenai jumlah leukosit PMN yang ditemukan dalam setiap sampel derajat ulkus diabetes (Baras, 2022).

Berdasarkan uraian di atas serta keuntungan dari pemeriksaan analisa laboratorium berupa jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram yang murah dan efisien dinilai dapat menjadi alternatif untuk membantu menegakkan derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis sehingga kondisi yang dapat memperburuk dari ulkus diabetes dapat segera dicegah. Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian mengenai korelasi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini juga didukung adanya Diabetes Mellitus Center di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah korelasi antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah leukosit PMN dengan pewarnaan Gram pada pasien ulkus diabetes.
2. Mengetahui derajat ulkus diabetes menurut klasifikasi Wagner.
3. Mengetahui derajat sepsis pada pasien ulkus diabetes.

4. Mengetahui adanya korelasi antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes.
5. Mengetahui adanya korelasi antara leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat sepsis pada pasien ulkus diabetes.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat digunakan untuk melengkapi teori mengenai korelasi jumlah leukosit PMN dengan pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai bahan evaluasi dalam penanganan pasien diabetes melitus dengan ulkus sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.
2. Dapat digunakan sebagai sumber informasi dan rujukan untuk melakukan penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Diabetes

2.1.1 Gambaran Umum

Ulkus diabetes merupakan kondisi patologi yang dihasilkan langsung dari komplikasi jangka panjang diabetes melitus yaitu termasuk infeksi, ulserasi, atau kerusakan jaringan kaki (Mishra *et al.*, 2017). Ulkus diabetes meningkatkan morbiditas dan mortalitas DM, sehingga menjadi masalah bersama antara pasien, keluarga, rumah sakit, ataupun Asuransi Kesehatan karena tingginya biaya perawatan dan lamanya masa pengobatan. Menurut Andrews (2015) terdapat tiga faktor utama yang mempengaruhi perkembangan ulkus diabetes yaitu interaksi kompleks antara neuropati perifer, penyakit arteri perifer (PAD), dan sistem kekebalan (Andrews *et al.*, 2015). Penderita ulkus diabetes yang tidak terkontrol akan berkembang dari ulkus ke ulkus yang terinfeksi akibat invasi bakteri kemudian ke ulkus dengan osteomyelitis, berakhir dengan amputasi atau kematian (Sumarjo *et al.*, 2018).

2.1.2 Patogenesis

Ulkus diabetes sering terjadi karena penderita diabetes memiliki beberapa faktor risiko, dengan neuropati perifer diabetik dan penyakit arteri perifer biasanya memainkan peran sentral terjadinya dan

pengembangan ulkus diabetes. Selain itu, pada DM terdapat gangguan penyembuhan luka yang meningkatkan risiko infeksi (Rosyid, 2017).

Kondisi hiperglikemia dapat meningkatkan produksi stres oksidatif pada sel neuron yang dimana hal tersebut menyebabkan peningkatan glikosilasi protein pada sel neuron dan apabila terjadi secara terus menerus dapat mengakibatkan neuropati dan iskemik pada sel neuron. Perubahan seluler ini tercermin pada komponen motorik, otonom, dan sensorik ulkus diabetes. Kerusakan neuron motorik pada otot kaki dapat menyebabkan perubahan keseimbangan fleksi dan ekstensi, deformitas anatomi, dan berakhir dengan terjadinya ulserasi kulit. Kerusakan pada neuron otonom akan mengakibatkan abnormalitas dari kelenjar keringat yang berdampak pada kelembaban kulit sehingga kulit lebih mudah untuk dapat terjadi luka maupun infeksi. Sel neuron sensorik mengalami dampak berupa penurunan sensasi sensorik perifer pada kulit sehingga penderita tidak dapat merasakan luka ataupun abnormalitas pada kaki yang selanjutnya dapat berkembang menjadi ulkus diabetes ketika terjadi suatu trauma atau luka berulang.

Hiperglikemia juga menyebabkan disfungsi endotel dan otot pembuluh darah. Adanya disfungsi pada sel endotel menyebabkan penurunan vasodilator serta peningkatan kadar tromboksan A2 plasma sehingga terjadi hiperkoagulasi plasma dan vasokonstriksi di arteri perifer. Hal ini mengarah pada kecenderungan aterosklerosis, penyempitan pembuluh darah dan akhirnya menyebabkan iskemia dan peningkatan risiko ulserasi.

Keadaan hiperglikemia juga menyebabkan meningkatnya sitokin proinflamasi meningkat, gangguan fungsi sel PMN seperti kemotaksis, fagositosis, dan pembunuhan intraseluler, penurunan aktivitas leukosit, respon inflamasi yang tidak tepat, dan gangguan imunitas seluler serta penurunan faktor pertumbuhan ditambah dengan kelebihan metaloproteinase, menghambat penyembuhan luka normal dengan menciptakan keadaan inflamasi yang berkepanjangan (Aumiller & Dollahite, 2015).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi ulkus diabetes sangat dibutuhkan untuk merencanakan terapi pengobatan dan memprediksi hasilnya. Banyak sistem klasifikasi berdasarkan beberapa parameter yang telah dikembangkan seperti derajat infeksi, iskemia, neuropati, luas atau kedalaman, dan lokasi ulkus. Sistem klasifikasi yang umum untuk pasien dengan ulkus diabetes adalah klasifikasi Ulkus Wagner-Meggit yang didasarkan pada kedalaman ulkus, adanya osteomyelitis atau gangren, dan luasnya nekrosis jaringan. Kelemahan dari klasifikasi Wagner adalah tidak secara spesifik membahas dua parameter yang sangat penting yaitu iskemia dan infeksi (Hutagalung et al., 2019).

1. Derajat 0 : Tidak ada luka terbuka;
2. Derajat 1 : Ulkus diabetes superfisial;
3. Derajat 2 : Ulkus meluas ke ligamen, tendon, kapsula sendi atau fascia dalam tanpa abses atau osteomyelitis;

4. Derajat 3 : Ulkus dalam dengan abses, osteomyelitis atau sepsis sendi;
5. Derajat 4 : Gangren pada sebagian kaki
6. Derajat 5 : Gangren yang meluas ke seluruh kaki.

Klasifikasi ulkus diabetes yang juga digunakan adalah klasifikasi sesuai tingkat keparahannya oleh Infectious Disease Society of America (IDSA). Klasifikasi tingkat keparahan infeksi seperti IDSA pada pasien ulkus diabetes memiliki kesamaan fungsi dengan klasifikasi Wagner. Salah satu kelebihan dari klasifikasi IDSA adalah telah divalidasi sebagai prediksi apakah seorang pasien harus dirawat di rumah sakit atau bahkan dilakukan amputasi pada anggota tubuh (Sumarjo et al., 2018).

Tabel 2.1 Klasifikasi berdasarkan derajat keparahan Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Derajat Infeksi	Gambaran Klinis
Derajat 1 (tidak terinfeksi)	Tidak ada tanda atau gejala infeksi sistemik ataupun local
Derajat 2 (ringan)	Lesi superficial, dengan minimal terdapat 2 dari kriteria berikut : <ul style="list-style-type: none"> • Teraba hangat di sekitar luka • Eritema > 0,5-2 cm • Nyeri local • Indurasi • Pus (+)
Derajat 3 (sedang)	Tidak ditemukan tanda dan gejala infeksi sistemik.
Derajat 4 (berat)	Minimal 2 dari tanda respon sistemik :

- Suhu $>39^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
 - *Respiration rate* > 90 x/menit
 - $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
 - Leukosit > 12.000 atau $< 4000/\text{mm}^3$
 - Limfosit imatur $> 10\%$
-

2.1.4 Faktor Risiko

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ahmed, Algurashi, Almoutaz, Algamdi, dan Abdulelah (2014), ada beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi kejadian ulkus diabetes antara lain perokok, laki-laki retinopati diabetik, kadar glukosa darah yang buruk, polineuropati, riwayat ulkus sebelumnya, trauma kaki, dan kurangnya aktivitas fisik. Faktor dominan yang berhubungan dengan kejadian ulkus diabetes adalah kontrol glikemik yang buruk. Pada penelitian Liu *et al* (2010), dari 1.524 subjek penelitian dengan diabetes mellitus tipe 2 sebesar 63% mengalami komplikasi terkait kontrol glikemik dengan kadar HbA1c $> 7,5$. HbA1c dengan rerata 9,63% menyebabkan ulkus diabetes (Embuai *et al*, 2017).

Mohammed *et al.*, (2016) menjelaskan bahwa lamanya menderita diabetes mellitus juga menjadi factor yang mempengaruhi kejadian ulkus diabetes. Pasien diabetes melitus >10 tahun memiliki risiko 1,5 kali lebih besar untuk terkena ulkus diabetes dibanding yang lain. Teori John Gordon mengemukakan bahwa ada tiga factor yang mempengaruhi terjadinya yaitu agen, pejamu, dan lingkungan. Pada pasien ulkus diabetes dapat diketahui bahwa faktor agent adalah adanya

bakteri, virus, atau jamur penyebab infeksi kaki. Faktor pejamu yaitu control gula darah, tingkat stress, dan perawatan kaki. Sedangkan factor lingkungan merupakan factor dari tempat tinggal (Indarwati *et al.*, 2019).

2.2 Sepsis

2.2.1 Definisi

Society of Critical Care Medicine (SCCM) dan *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* menetapkan definisi baru sepsis dengan istilah Sepsis-3. Definisi terbaru dari sepsis menjelaskan bahwa sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa (*life-threatening*) yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi (Putra, 2018).

2.2.2 Diagnosis

Hasil Konsensus Sepsis Internasional Ketiga tahun 2016 menetapkan bahwa pada pasien sepsis minimal harus ditemukan lebih dari dua skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) sebagai konsekuensi adanya infeksi. Untuk menegakkan diagnosis syok sepsis, skor SOFA ≥ 2 dan hipotensi dengan pemberian vasopressor serta kadar asam laktat >2 mmol/L (Singer *et al.*, 2016).

Tabel 2.2 Skor SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Sistem Organ	Skor SOFA				
	0	1	2	3	4
Respirasi PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 26,7) dengan bantuan respirasi	<100 (13,3) dengan bantuan respirasi
Koagulasi Platelet x 10 ³ / mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepar, Bilirubin, mg/dL	<1,2	<1,2–1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	>12,0
Kardiovaskular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP 70 mmHg	< Dopami n <5 atau Dobuta min (dosis berapap un)	Dopamin 5,1 – 15 atau Epinefrin ≤ 0,1 atau norepinefri n ≤ 0,1 µg	
Glasgow Coma Scale (GCS)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal, kreatinin, mg/Dl	<1,2	<1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0

Dalam keadaan yang memerlukan penanganan segera, diagnosis sepsis dapat menggunakan *quick SOFA* (qSOFA), yang merupakan rangkuman dari tiga komponen skor SOFA (Tabel 2.4). Skor qSOFA ≥2 mengindikasikan disfungsi organ dan menjadi salah satu dasar untuk mendiagnosis pasien dengan dugaan infeksi apakah mengalami sepsis atau tidak. Spesifisitas qSOFA cukup tinggi, akan tetapi sensitivitasnya

rendah (sensitivitas 29,7%, spesifisitas 96,1%). Risiko terjadinya sepsis meningkat jika skor qSOFA ≥ 2 (Singer *et al.*, 2016).

Tabel 2.3 Skor quick SOFA (qSOFA)

Kriteria qSOFA	Skor
<i>Respiration rate</i> ≥ 22 x/menit	1
Perubahan status mental/kesadaran	1
Tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg	1

2.2.3 Derajat Sepsis

Derajat sepsis mempengaruhi terjadinya kematian pada penderita sepsis itu sendiri. Pengkategorian derajat sepsis dibagi menjadi dua kategori berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021* yaitu sepsis dan syok sepsis (Purwanto & Astrawinata, 2018).

Tabel 2.4 Derajat sepsis

Kriteria	Gejala
Sepsis	Skor qSOFA ≥ 2 Peningkatan skor SOFA ≥ 2
Syok sepsis	Sepsis + hipotensi Laktat serum ≥ 2 mmol/L dan membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP $\geq 65\%$.

2.3 Leukosit

2.3.1 Definisi

Leukosit atau sel darah putih memiliki peran penting dalam sistem kekebalan untuk melindungi tubuh dari serangan infeksi akibat bakteri, virus, parasit, dan benda asing lainnya. Pada orang dewasa normal, didapati jumlah leukosit rerata adalah $4.000 - 11.000/\text{mm}^3$. Jumlah leukosit di atas $11.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$ darah disebut leukositosis, apabila kurang dari 4000 disebut leukopenia. Leukosit dapat dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan adanya granula di dalam selnya yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit diklasifikasikan menjadi tiga jenis leukosit antara lain neutrofil, basofil, dan eosinofil. Agranulosit diklasifikasikan menjadi limfosit dan monosit (Fathima, 2017).

2.3.2 Jenis Leukosit

1. Polimorfonuklear

a. Neutrofil

Neutrofil adalah sel darah tepi yang paling banyak dijumpai yaitu sekitar 60-70%. Neutrofil memiliki peran sebagai lini pertama dalam pertahanan tubuh untuk melawan bakteri. Fungsi dari neutrophil adalah sebagai pembersihan debris, partikel, bakteri, dan menghancurkan patogen-patogen apabila terjadi invasi. Neutrofil memiliki umur yang pendek yaitu hanya sekitar 6-7 jam dan bertahan di jaringan sekitar 1-4 hari sebelum mengalami apoptosis.

b. Eosinofil

Eosinofil adalah leukosit granular dengan jumlah sekitar 2 - 4 %. Eosinofil memiliki umur yang lebih panjang daripada neutrofil, sel ini berperan dalam reaksi alergi dan pertahanan terhadap pathogen parasite.

c. Basofil

Sel basofil sulit ditemukan karena hanya membentuk kurang dari 1% leukosit darah. Granula basofil mengandung histamin dan heparin. Alergen menyebabkan pelepasan histamin dan zat kimia lainnya yang dapat memediasi respon inflamasi. Reaksi ini menyebabkan reaksi alergi berat, perubahan vaskuler yang menyebabkan kebocoran cairan vaskuler, reaksi hipersensitivitas dan anafilaksis.

2. Mononuklear

a. Monosit

Sel leukosit terbesar dengan ukuran kira-kira 18 μm , inti berlekuk seperti ginjal atau bulat. Jumlah monosit bervariasi yaitu 2 – 8% dari jumlah total leukosit. Monosit bersirkulasi selama 20-40 hari dan masuk ke dalam jaringan sebagai makrofag. Jumlah monosit meningkat pada infeksi virus dan bakteri. Jumlah monosit akan menurun pada penderita leukemia dan anemia aplastik.

b. Limfosit

Limfosit ditemukan di dalam darah dan sistem limfatik. Ada tiga jenis limfosit, yaitu limfosit T, limfosit B, dan *natural killer cell*. Masa hidup limfosit sekitar 100-300 hari. Jumlah limfosit dalam sirkulasi darah sebanyak 25-33% (Sherwood, 2018).

2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit

Penyebab peningkatan atau penurunan jumlah leukosit salah satunya adalah faktor fisiologis yaitu umur tiap leukosit. Tubuh yang mendapat stimulasi eksternal berupa infeksi, stress (trauma, kecemasan, anastesi), kehamilan, obat (kortikosteroid, lithium), serta adanya kelainan sumsum tulang (leukemia akut, leukemia kronis) akan mengakibatkan jumlah leukosit meningkat (Corwin, 2009). Infeksi pada sepsis disebabkan oleh bakteri, virus, atau jamur di dalam darah sehingga menimbulkan respon inflamasi berupa peningkatan leukosit darah {Formatting Citation}.

Leukopenia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti stress berkepanjangan, status gizi buruk, kerusakan sumsum tulang, terapi radiasi, atau kemoterapi. Penyakit sistemik berat seperti lupus eritematosus, sindrom Cushing, penyakit tiroid, dapat menyebabkan jumlah leukosit menurun. Penurunan jumlah leukosit tersebut dapat terjadi pada semua atau salah satu jenis leukosit saja (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

2.4 Pemeriksaan Pewarnaan Gram

2.3.1 Definisi

Pemeriksaan pewarnaan Gram adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mengidentifikasi bakteri berdasarkan ukuran, bentuk, morfologi sel, dan reaksi pewarnaan. Pewarnaan Gram di laboratorium mikrobiologi memiliki peran penting sebagai pemeriksaan awal dalam mendiagnosis penyebab infeksi (presumtif). Untuk kepentingan klinis, interpretasi hasil pewarnaan Gram sering digunakan sebagai titik awal diagnosis berbagai kasus (Indonesian Association of Clinical Pathologists, 2010).

2.3.2 Pemeriksaan Pewarnaan Gram pada Ulkus Diabetes

Pada pasien ulkus diabetes, sampel yang digunakan untuk pemeriksaan pewarnaan Gram adalah luka permukaan (superficial). Luka superficial meliputi luka terbuka, jejas (lesi), dan abses nanah (pus). Pengumpulan bahan untuk keperluan pemeriksaan dilakukan dengan usapan steril. Pewarnaan Gram menggunakan sistem penilaian Q (Q-Value) dengan mengevaluasi salah satunya adalah sel neutrofil polimorfonuklear (PMN).

Bahan pemeriksaan dengan nilai Q-Value positif yang tinggi berarti mengandung lebih banyak bakteri patogen dan kecil kemungkinan kontaminasi dari bahan pemeriksaan. Nilai Q-Value yang negatif atau "0" pada bahan pemeriksaan menunjukkan indikasi adanya risiko kontaminasi (Indonesian Association of Clinical Pathologists, 2010).

Tabel 2.5 Sistem penilaian Q (Q-Value) untuk usapan/swab luka

Jumlah Neutrofil	Q-Value untuk Neutrofil
0	0
1-9	1+
10-24	2+
≥ 25	3+

2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram

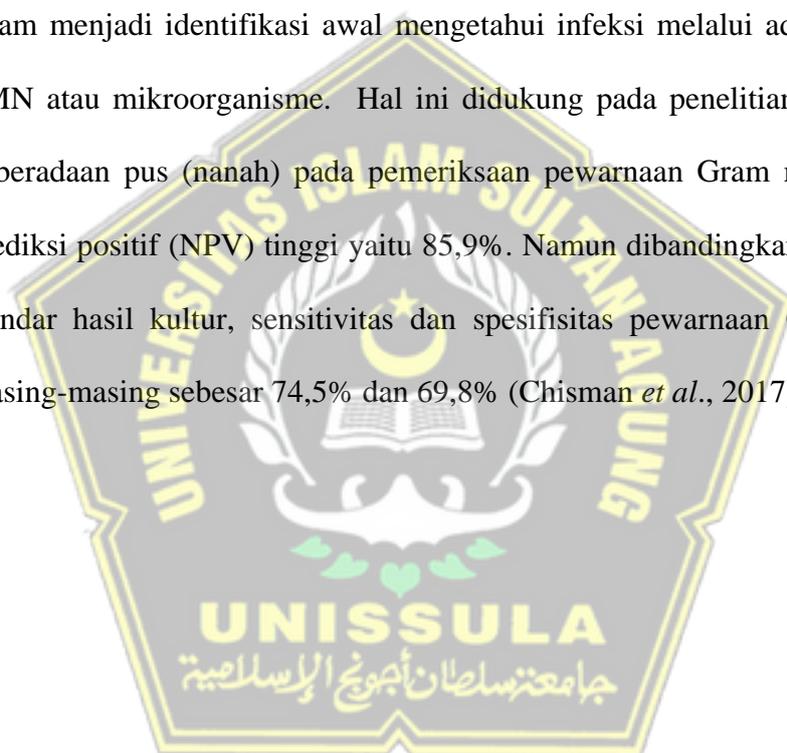
Ditemukannya organisme dan banyak neutrophil pada pewarnaan Gram memiliki spesifitas tinggi dan nilai prediksi positif yang tinggi. Pewarnaan Gram di mana tidak ada leukosit PMN yang terlihat dikaitkan dengan tidak adanya infeksi dan mereka yang diklasifikasikan sebagai sedikit atau sedang tidak memiliki korelasi klinis dan tidak signifikan secara statistik. Pewarnaan Gram yang menunjukkan banyak PMN secara signifikan lebih umum pada kasus yang terinfeksi daripada yang tidak terinfeksi (Finger *et al.*, 1996). Infeksi akibat bakteri, virus, jamur, dan parasite akan menyebabkan peningkatan jumlah leukosit PMN (Kobayashi & DeLeo, 2009). Berbagai kondisi yang juga ditemukan adanya peningkatan jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram antara lain septic arthritis, gout, pseudogout, lupus (Legome & Shockley, 2011). Penggunaan antibiotik juga berpengaruh terhadap penurunan leukosit PMN pewarnaan Gram karena menurunnya jumlah bakteri patogen, dimana bakteri patogen adalah penyebab inflamasi (Agistia *et al.*, 2017).

2.5 Hubungan Leukosit PMN Pewarnaan Gram dengan Derajat Ulkus Diabetes dan Derajat Sepsis

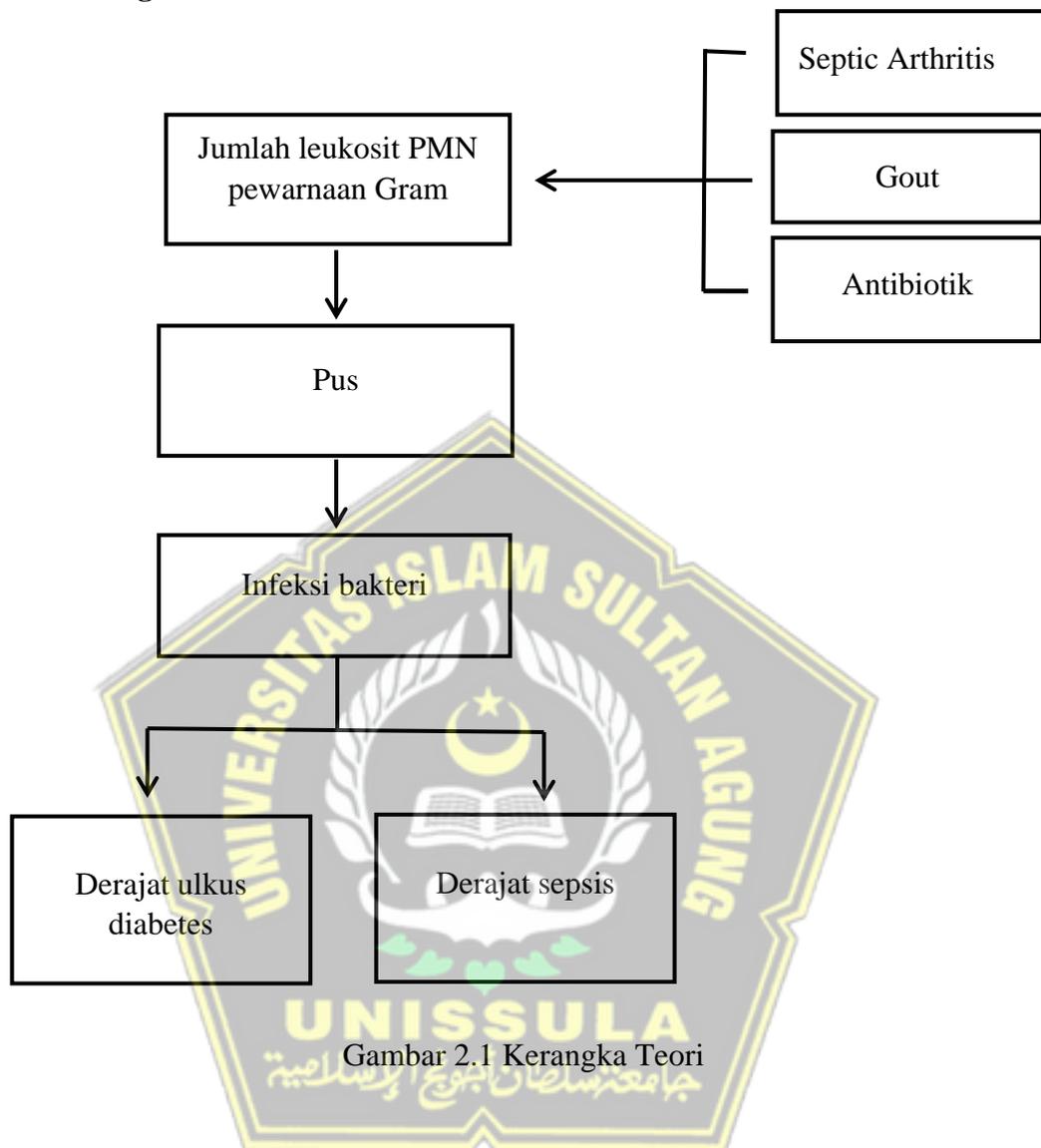
Kondisi ulkus diabetes dapat terjadi akumulasi pus yang merupakan sumber utama infeksi karena menciptakan lingkungan lembab untuk pertumbuhan patogen serta menyebarkan infeksi dengan cepat dan menyebabkan kerusakan jaringan yang berat. Pemeriksaan pewarnaan Gram diperlukan untuk mendiagnosis dan menentukan terapi yang tepat dan akurat. Sampel pus adalah infeksi piogenik yang ditandai dengan peradangan pada jaringan yang biasanya disebabkan oleh bakteri piogenik yang selanjutnya akan menyebabkan akumulasi leukosit PMN yaitu neutrofil yang telah mati setelah melakukan fagositosis dan akumulasi agen infeksius (Ekawati, Husnul Y, Herawati, 2018). Bakteri Gram positif yang umum menjadi penyebab infeksi pada ulkus diabetes adalah *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, sedangkan Gram negatif adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, (Thanganadar *et al.*, 2021).

Pada penderita ulkus diabetes respon imun tubuh menurun terhadap infeksi baik respon imun spesifik maupun non spesifik sehingga infeksi bakteri yang berat pada pasien ulkus diabetes dapat menyebabkan bakteri masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh sehingga terjadi sepsis (Siti Chodijah, Agung Nugroho, 2013). Pada penelitian yang dilakukan Sumarjo (2018) didapatkan kelompok yang mengalami komplikasi sepsis terbanyak ditemukan pada pasien dengan ulkus diabetes derajat 4 ditandai dengan adanya kelainan sistemis (65% penderita). Sementara penelitian Rusdi

dkk, menemukan bahwa 78,6% pasien mengalami sepsis secara klinis. Respon inflamasi yang berlebihan akan menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi lebih lama. Faktor neuropati, mikroangiopati, dan gangguan system imun juga berkontribusi terhadap keterlambatan penyembuhan luka pada pasien ulkus diabetes (Costantini *et al.*, 2021). Oleh karena itu, untuk mengurangi risiko komplikasi dari ulkus diabetes, pemeriksaan pewarnaan Gram menjadi identifikasi awal mengetahui infeksi melalui adanya leukosit PMN atau mikroorganisme. Hal ini didukung pada penelitian sebelumnya, keberadaan pus (nanah) pada pemeriksaan pewarnaan Gram memiliki nilai prediksi positif (NPV) tinggi yaitu 85,9%. Namun dibandingkan dengan gold standar hasil kultur, sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan Gram rendah, masing-masing sebesar 74,5% dan 69,8% (Chisman *et al.*, 2017).

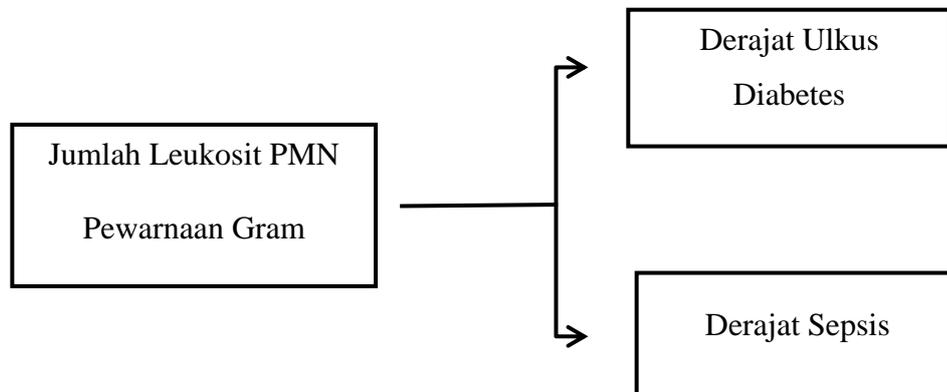


2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Ada korelasi antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram.

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram

Jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram yang digunakan adalah jumlah leukosit polimorfonuklear pada sediaan preparat dengan mikroskop setelah dilakukan pewarnaan Gram sampel pus yang diambil dari rekam medis pasien ulkus diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hasil dilaporkan berdasarkan sistem penilaian *Q-Value* untuk swab luka yaitu +1 (1-9 leukosit), +2 (10-24 leukosit), +3 (≥ 25 leukosit).

Skala data : Ordinal

3.2.2.2 Derajat Ulkus Diabetes

Derajat ulkus diabetes adalah derajat keparahan ulkus diabetes yang berasal dari data sekunder rekam medis pasien yang diukur menggunakan klasifikasi Wagner antara lain:

1. Derajat 1 : Ulkus superfisial
2. Derajat 2 : Adanya ulkus yang dalam;
3. Derajat 3 : Ulkus dalam dengan abses, osteomielitis atau sepsis sendi;
4. Derajat 4 : Gangrene pada sebagian kaki;
5. Derajat 5 : Gangren meliputi seluruh kaki.

Skala data : Ordinal

3.2.2.3 Derajat Sepsis

Derajat sepsis dinilai berdasarkan kriteria *Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*, dibagi menjadi:

1. Tidak sepsis : Tidak ditemukan tanda dan gejala sepsis atau skor qSOFA <2.
2. Sepsis : Apabila ditemukan minimal 2 poin dari skor qSOFA, atau diketahui berdasarkan diagnosis sepsis yang tercantum dalam rekam medik.
3. Syok sepsis : Apabila ditemukan minimal 2 poin dari skor qSOFA dan MAP <65 mmHg.

Skala data : Ordinal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

3.3.1.1 Populasi Target

Populasi target adalah seluruh pasien ulkus diabetes.

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah seluruh pasien ulkus diabetes yang dilakukan pemeriksaan pewarnaan Gram di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Oktober 2018 – September 2022

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien ulkus diabetes rawat inap menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode Oktober 2018 – September 2022 dan memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien ulkus diabetes rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Pasien yang memiliki data rekam medis lengkap meliputi nomor rekam medik, identitas lengkap, diagnosa, hasil pemeriksaan fisik sebagai parameter penilaian qSOFA, derajat ulkus diabetes berdasarkan klasifikasi wagner, hasil kultur bakteri, dan pemeriksaan laboratorium berupa pewarnaan Gram.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang telah mendapat terapi antibiotic lebih dari 5 hari sebelum pemeriksaan.
2. Pasien ulkus diabetes dengan penyakit keganasan.
3. Pasien ulkus diabetes yang sedang mengalami kelainan imunologi lain seperti systemic lupus erythematosus (SLE) dan rheumatoid arthritis.
4. Pasien ulkus diabetes yang sedang hamil.

3.3.3 Besar Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu pemilihan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi akan dijadikan sampel penelitian. Besar sampel pada penelitian ini mengikuti rumus besar sampel penelitian analitik korelatif dari Dahlan (2016) yaitu:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,96 + 1,282}{0,5 \ln \frac{1+0,5}{1-0,5}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{3,242}{0,549} \right)^2 + 3$$

$$n = 38$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z\alpha$ = Deviat baku alfa = 1,96

$Z\beta$ = Deviat baku beta = 1,282

r = Korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,5

Berdasarkan perhitungan tersebut minimal sampel yang dibutuhkan sebanyak 38 sampel.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

Instrumen pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien ulkus diabetes yang menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Oktober 2018 – September 2022.

3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan pada penelitian ini adalah rekam medis berupa data hasil pemeriksaan jumlah leukosit PMN pemeriksaan pewarnaan Gram pasien ulkus diabetes yang menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Oktober 2018 – September 2022.

3.5 Cara Penelitian

1. Mengajukan *Ethical Clearance* dan surat permohonan penelitian ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengumpulkan data kultur dan pewarnaan Gram di laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3. Pengumpulan data rekam medis yang diperlukan untuk penelitian di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mendata sampel pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
5. Mencatat data hasil pemeriksaan jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram pada pasien ulkus diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
6. Menganalisis besar korelasi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis pada pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6 Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1 Tempat

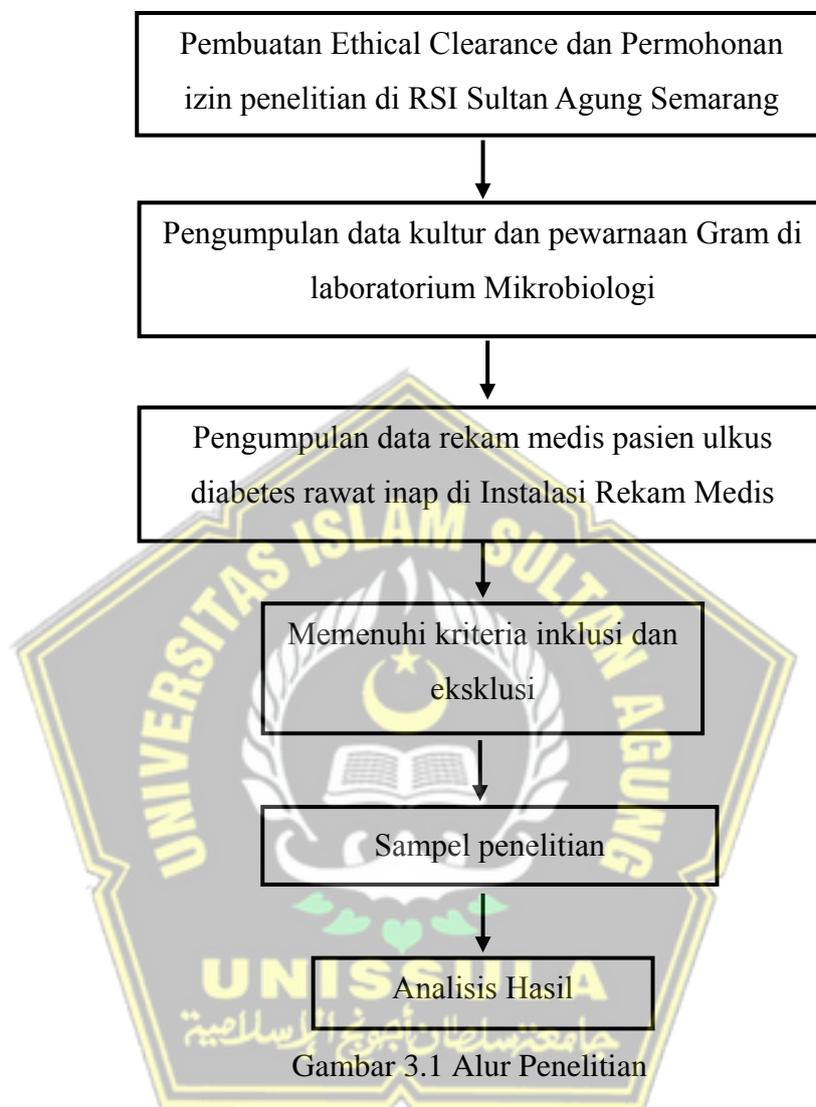
Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2 Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2022.



3.7 Alur Penelitian



3.8 Analisis Hasil

Pada penelitian ini data yang berupa jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram, derajat ulkus diabetes, dan derajat sepsis dianalisis menggunakan software SPSS versi 26. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*. Hasil uji statistik tersebut didapatkan hasil ($p < 0,05$) maka hipotesis nihil ditolak dan hipotesis kerja diterima.

BAB IV

HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian observasional analitik ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung mulai tanggal 28 September – 08 Desember 2022. Teknik pengambilan sampel menggunakan consecutive sampling. Data sekunder dari rekam medis pasien yang berkunjung di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Oktober 2018 hingga September 2022 yaitu didapatkan 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian ini sudah memenuhi besar sampel minimal yang diperlukan berdasarkan perhitungan besar sampel analisis korelatif Dahlan, sampel minimal adalah 38.

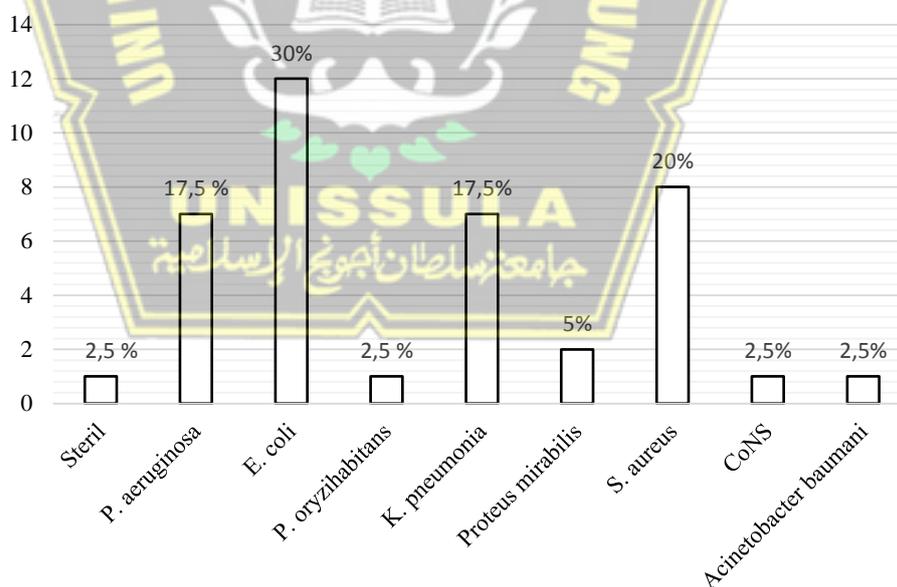
4.1.1 Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel pada penelitian ini diketahui dengan cara menghitung distribusi, frekuensi, persentase, serta rerata dan standar deviasi dari karakteristik responden penelitian mengenai korelasi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis. Setelah data dikumpulkan, selanjutnya data akan diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versi 26. Karakteristik sampel penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4.1 Karakteristik Pasien

Variabel	Frek.	%	Mean \pm SD	Median (min – max)
Usia			59,15 \pm 8,04	58,5 (34 – 72)
Jenis kelamin				
Perempuan	24	60		
Laki-laki	16	40		
Lama Rawat (hari)			7,50 \pm 3,03	7 (3 – 15)
Gula Darah Sewaktu			211,97 \pm 107,23	200,50 (61 – 581)
Leukosit darah			17.294,50 \pm 16.050	16.050 (4.860 – 40.440)

Gambar 4.1 Distribusi Jumlah dan Jenis Bakteri pada Pasien Ulkus Diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018-2022



4.1.2 Gambaran Uji Normalitas

Data hasil penelitian ini telah melalui uji normalitas dengan uji *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel yang sedikit yaitu kurang dari 50 sampel, dimana hasil uji ini menyatakan bahwa data tidak terdistribusi secara normal dengan nilai $p < 0,05$, sehingga kemudian dilakukan uji *Spearman* untuk mengetahui korelasi antar variable.

Tabel 4.2 Uji normalitas Shapiro-Wilk

Variabel	Shapiro-Wilk Asymp.	Sig. (2-tailed)
Leukosit PMN		
Pewarnaan Gram	0,742	0,000
Derajat Ulkus		
Diabetes	0,850	0,000
Derajat Sepsis	0,428	0,000

4.1.3 Korelasi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram terhadap Derajat Ulkus Diabetes

Tabel 4.3 Distribusi frekuensi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes

Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram	Derajat Ulkus Diabetes									
	Derajat 1		Derajat 2		Derajat 3		Derajat 4		Derajat 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1-9	0	0	8	20	7	17,5	5	12,5	0	0
10-24	0	0	0	0	7	17,5	2	5	0	0
≥ 25	0	0	0	0	4	10	6	15	1	2,5
Total	0	0	8	20	18	45	13	32,5	1	2,5

Berdasarkan derajat ulkus diabetes pada sampel penelitian ini seperti yang disajikan pada tabel 4.3, jumlah leukosit PMN dengan pewarnaan Gram pada pasien ulkus diabetes paling banyak berada pada kisaran jumlah 1-9 leukosit yang dominan ditemukan pada ulkus diabetes derajat 2. Sebagian besar sampel memiliki ulkus derajat 3 dan frekuensi terendah atau bahkan tidak ada berada pada derajat 1. Hal tersebut menggambarkan bahwa sampel penelitian ini rata-rata sudah memiliki ulkus diabetes derajat yang sedang hingga berat.

Tabel 4.4 Uji Korelasi *Spearman*

		Derajat Ulkus DM
Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram	Koefisien korelasi	0,456
	Sig.(2-tailed)	0,003
	N	40

Berdasarkan tabel 4.4 korelasi antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes menggunakan uji *Spearman*, didapatkan nilai signifikansi atau Sig. (2-tailed) sebesar 0,003, karena nilai Sig. (2-tailed) < 0,05, maka hal ini berarti terdapat hubungan yang signifikan (berarti) antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes. Selain itu juga diperoleh angka koefisien korelasi sebesar 0,456, yang mana hal ini menandakan bahwa tingkat kekuatan hubungan (korelasi) antara variabel jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes berkorelasi sedang. Sedangkan untuk arah hubungan, koefisien korelasi bernilai positif, maka hubungan antara kedua variabel searah.

4.1.4 Korelasi Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram Terhadap Derajat Sepsis

Tabel 4.5 Distribusi frekuensi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat sepsis

Jumlah Leukosit PMN Pewarnaan Gram	Derajat Sepsis					
	Tidak Sepsis		Sepsis		Syok Sepsis	
	N	%	N	%	N	%
1-9	19	47,5	1	2,5	0	0
10-24	8	20	1	2,5	0	0
≥ 25 leukosit	7	17,5	4	10	0	0
Total	34	85	6	15	0	0

Berdasarkan tabel 4.5, pada sampel penelitian ini mayoritas tidak mengalami komplikasi sepsis, 6 diantaranya mengalami sepsis dan pasien yang mengalami syok sepsis tidak ada. Dari 6 pasien dengan komplikasi sepsis, 4 pasien ditemukan ≥ 25 leukosit PMN, 1 pasien ditemukan 10-24 leukosit PMN, dan 1 pasien ditemukan 1-9 leukosit PMN.

Tabel 4.6 Uji korelasi *Spearman*

	Derajat Sepsis	
Jumlah Leukosit	Koefisien korelasi	0,347
PMN Pewarnaan	Sig.(2-tailed)	0,028
Gram	N	40

Berdasarkan tabel 4.6 korelasi antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram terhadap derajat sepsis yang telah diuji dengan *Spearman*, menunjukkan bahwa nilai Sig. (2-tailed) sebesar 0,028 yang mana hal ini menandakan bahwa terdapat hubungan antara jumlah

leukosit PMN dengan derajat sepsis pasien karena angkanya $<0,05$. Tingkat kekuatan atau keeratan hubungan kedua variabel, menunjukkan angka sebesar 0,347 yang berarti berkorelasi lemah. Angka koefisien korelasi pada hasil di tabel 4.6, bernilai positif yaitu 0,347 sehingga hubungan kedua variabel tersebut bersifat searah, dengan demikian dapat diartikan bahwa semakin tinggi jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram, maka derajat sepsis juga berisiko semakin meningkat.

4.2 Pembahasan

Rerata usia pasien dalam hasil penelitian ini adalah berusia 59,15 tahun dengan usia paling tua adalah 72 tahun dan usia paling muda adalah 34 tahun seperti yang disajikan pada tabel 4.1. Penelitian sebelumnya di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung juga mendapatkan penderita ulkus diabetikum sebagian besar pada kelompok usia 56-65 tahun (Detty *et al.*, 2020). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa usia >60 tahun berisiko terjadi diabetes mellitus dengan komplikasi ulkus diabetikum akibat proses degeneratif yang mengakibatkan resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin selanjutnya akan memberikan masalah pada pembuluh darah yang salah satunya bermanifestasi pada kejadian ulkus diabetikum (Pujiati & Suherni, 2019).

Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, dengan persentase perempuan 60% dan laki-laki 40%. Hasil sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan perempuan paling berisiko mengalami DM

dengan komplikasi ulkus (59,7%). Hal ini dikarenakan perempuan cenderung lebih tidak melakukan mobilisasi, tidak menghabiskan karbohidrat untuk aktivitas fisik yang menyebabkan perempuan lebih berisiko terkena DM dengan komplikasi ulkus (Detty *et al.*, 2020).

Rerata lama perawatan pada sampel penelitian ini adalah 7,50 hari dengan durasi perawatan tersingkat yaitu 3 hari dan durasi perawatan terlama yaitu 15 hari. Penelitian sebelumnya juga mendapatkan bahwa lama rawat inap penderita ulkus diabetes kebanyakan berada pada rentang 0-5 hari (79,0%) dan 18,5% sisanya dalam rentang 6-10 hari. Lama rawatan pada ulkus diabetes dipengaruhi oleh banyak faktor seperti pengobatan yang dibutuhkan, psikologis, usia, kondisi vaskularisasi, pengendalian infeksi dan komplikasi penyakit lainnya (Kemenkes RI, 2013).

Gula darah sewaktu sampel penelitian ini memiliki rerata 211,97 mg/dL dengan nilai GDS terendah yaitu 61 mg/dL dan tertinggi 581 mg/dL. Berdasarkan laporan kasus, gula darah sewaktu penderita ulkus diabetes >200 mg/dL. Hal ini karena resistensi insulin yang dialami penderita, ditambah mobilisasi yang sudah berkurang sehingga penggunaan glukosa pun tidak efisien akhirnya GDS pasien ulkus diabetes cenderung tinggi (Rowe, 2017).

Rerata leukosit darah pada sampel didapatkan 17.294,50/ μ l dengan nilai terendah 4.860/ μ l dan nilai tertinggi 40.440/ μ l. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasetyoningtyas yaitu rata-rata jumlah leukosit pada penderita ulkus diabetes adalah 12.490/ μ l lebih tinggi

dibandingkan dengan jumlah leukosit penderita diabetes melitus yang tidak mengalami ulkus (7.790/ μ l) (Prasetyoningtyas et al., 2018).

Pada sampel penelitian ini dari 40 pemeriksaan kultur terdapat 39 pasien (97,5%) dengan hasil kultur positif dan 1 pasien (2,5%) dengan hasil kultur negatif atau steril. Pola kuman pada hasil kultur pasien ulkus diabetes paling banyak di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yaitu *Escherichia coli* sebanyak 12 pasien (30%), diikuti *Staphylococcus aureus* 8 pasien (20%), *Pseudomonas aeruginosa* 7 pasien (17,5%), *Klebsiella pneumoniae* 7 pasien (17,5%), *Proteus mirabilis* 2 pasien (5%), CoNS 1 pasien (2,5%), *Acinetobacter baumannii* 1 pasien (2,5%), dan *Pseudomonas oryzihabitans* 1 pasien (2,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rinaldo di RSUP Dr. Kariadi bahwa didapatkan pola kuman paling banyak adalah gram negatif (51%) dibandingkan gram positif (49%) dan salah satu temuannya juga *Escherichia coli* (Rinaldo & Farhanah, 2017). Demikian pula pada penelitian yang dilakukan oleh Sulistianingsih, jenis dan jumlah bakteri terbanyak yang menginfeksi ulkus diabetes di RSUD Abepura Kota Jayapura adalah *Escherichia coli* (38%) dan *K. pneumoniae* (31%). Jumlah *Escherichia coli* yang banyak dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi misalnya sanitasi air yang kurang baik, luka dibiarkan terbuka dalam waktu yang lama sehingga dapat terpapar bakteri, dan penggunaan alat kesehatan untuk pembersihan yang tidak steril (Sulistianingsih et al., 2018).

Pada analisis data bivariat yang disajikan pada tabel 4.4, korelasi antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes

didapatkan nilai $p=0,003$ ($p<0,05$) artinya terdapat hubungan antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram terhadap derajat ulkus diabetes pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dengan koefisien korelasi didapatkan 0,456, artinya kekuatan korelasi antara kedua variabel tersebut cukup dengan arah korelasi positif artinya kedua variabel memiliki hubungan yang searah, maksudnya semakin tinggi nilai leukosit PMN pewarnaan yang ditemukan maka akan semakin tinggi derajat ulkus diabetes. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya, peningkatan jumlah PMN adalah bukti perkembangan infeksi, pewarnaan Gram positif untuk bakteri adalah indikasi pasti infeksi. Chimento (1996) menyebutkan pentingnya jumlah PMN hadir yang dianalisis menggunakan uji *Chi-squared*, di mana tidak ada PMN yang terlihat dikaitkan dengan ketidakhadiran infeksi ($p <0,046$) (Chimento *et al.*, 1996). Infeksi akan memperparah derajat ulkus diabetes, infeksi dari kulit dan jaringan lunak dapat berkembang dan terjadi perluasan infeksi sampai ke tulang (osteomyelitis) (Lee *et al.*, 2013). Yapici, et al melaporkan bahwa pasien ulkus diabetes yang membutuhkan amputasi didapatkan jumlah neutrophil yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien ulkus diabetes yang hanya membutuhkan debridement maupun tanpa intervensi (Yapici *et al.*, 2017).

Korelasi antara jumlah leukosit PMN pada pewarnaan Gram terhadap derajat sepsis didapatkan nilai $p=0,028$ ($p<0,05$) artinya terdapat hubungan antara jumlah leukosit PMN dengan derajat sepsis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dengan koefisien korelasi didapatkan 0,347,

artinya kekuatan korelasi antara kedua variabel adalah lemah. Ketidakmampuan mengatasi infeksi mula-mula akan menyebabkan peningkatan jumlah mediator inflamasi yaitu terjadi hiperaktivitas neutrophil *polymorphonuclear*, yang selanjutnya neutrophil akan menempel dan mengaktifkan endotelium vaskular selama sepsis dan mengakibatkan kerusakan endothelium. Kerusakan endotel tersebut akan menyebabkan gangguan vaskuler sehingga menyebabkan kerusakan multi organ (Shen *et al.*, 2021).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit pada pasien ulkus diabetes dengan komplikasi sepsis dan adanya variabel lain yang dapat berpengaruh terhadap hasil penelitian seperti kadar HBA1C, *C-reactive Protein* (CRP), dan ABI (*Ankle Brachial Index*) pada pasien ulkus diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Keterbatasan lain pada penelitian ini adalah kurang lengkapnya data hasil pemeriksaan fisik pada rekam medis yang dibutuhkan untuk menentukan derajat ulkus diabetes. Oleh karena keterbatasan tersebut terdapat kesulitan untuk memperoleh sampel serta data yang lengkap dan valid.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Terdapat hubungan antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dengan derajat ulkus diabetes dan derajat sepsis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 5.1.2 Jumlah leukosit PMN dengan pewarnaan Gram pada pasien ulkus diabetes paling banyak berada pada kisaran jumlah 1-9 leukosit yang sebagian besar ditemukan pada ulkus diabetes derajat 2.
- 5.1.3 Derajat ulkus diabetes menurut klasifikasi paling banyak pada derajat 3 sebesar 45% dari jumlah total 40 sampel.
- 5.1.4 Pada pasien ulkus diabetes di Rumah Sakit Islam Sultan Agung terdapat 15% dari total sampel penelitian yang mengalami komplikasi sepsis.
- 5.1.5 Terdapat korelasi positif dengan kekuatan sedang antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dan derajat ulkus diabetes dengan nilai koefisien korelasi (r) 0,456. Semakin tinggi jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram maka semakin besar derajat ulkus diabetes.
- 5.1.6 Terdapat korelasi positif dengan kekuatan lemah antara jumlah leukosit PMN pewarnaan Gram dan derajat sepsis dengan nilai koefisien korelasi (r) 0,347.

5.2 Saran

5.2.1 Dapat dilakukan penelitian multicenter dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar dapat menambah kekuatan penelitian.

5.2.2 Perlu dilakukan penelitian untuk mencari variabel lain yang berpengaruh terhadap derajat ulkus diabetes dan sepsis dengan memperhatikan kelengkapan pencatatan rekam medis pada pasien.

